

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/063682 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 209/62**,
227/32, 213/08, 229/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013354

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2004 (25.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 2051/2003 19. Dezember 2003 (19.12.2003) AT
A 929/2004 28. Mai 2004 (28.05.2004) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH
& CO KG** [AT/AT]; St.-Peter-Strasse 25, A-4021 Linz
(AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WALTHER, Jary**
[AT/AT]; Seefeld 66, A-4853 Steinbach Am Attersee (AT).
DE LANGE, Ben [NL/NL]; Burgemeester Luytenstraat
29, NL-6151 GE Munstergeleen (NL). **BROXTERMAN,
Quirinus, Bernardus** [NL/NL]; Gelrestraat 11, NL-6151
JA Munstergeleen (NL). **PÖCHLAUER, Peter** [AT/AT];
Am Pöstlingberg 5, A-4040 Linz (AT). **VAN DER SLUIS,
Marcelles** [NL/NL]; Zwanestraat 2-IIIB, NL-9712 CL
Groningen (NL). **UITERWEERD, Patrick** [NL/NL];
Bekemaheerd 129, 9737 PS Groningen (NL). **FALK,
Heinz** [AT/AT]; Leonfeldnerstrasse 150, A-4040 Linz
(AT). **ZUCKERSTÄTTER, Gerhard** [AT/AT]; Risol-
strasse 496, A-5412 Puch bei Salzburg (AT).

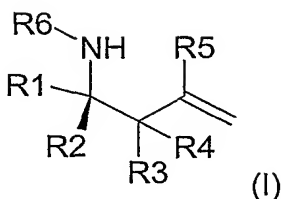
(74) Anwalt: **LINDINGER, Ingrid**; DSM Fine Chemicals
Austria Nfg GmbH & Co KG, St-Peter-Strasse 25, A-4021
Linz (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

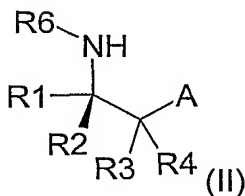
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMPROVED METHOD FOR PRODUCING CHIRAL OR ENANTIOMER-ENRICHED BETA-AMINO ACIDS,
-ALDEHYDES, -KETONES AND GAMMA-AMINO ALCOHOLS

(54) Bezeichnung: VERBESSERTES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHIRALEN ODER ENANTIOMERENAN-
GEREICHERTEN BETA-AMINOSÄUREN -ALDEHYDEN, - KETONEN UND GAMMA-AMINOALKOHOLEN



(57) Abstract: The invention relates to an improved method for producing chiral or enantiomer-enriched beta amino acids, -aldehydes, -ketones and gamma-amino alcohols, during which an allyl amine of formula (I), in which: R1 represents an alkyl radical, a cycloalkyl radical, an alkyl radical, a heterocycle radical or a condensed or bridged ring system; R2, R3, R4 and R5, independent of one another, can represent H or an alkyl radical, a cyclo alkyl radical, an aryl radical, a heterocycle radical or a condensed or bridged ring system or radicals R1, R2, R3 and R4, together, form ring systems that can optionally contain one or more heteroatoms, whereby radicals R1, R2, R3, R4 and R5 can be substituted once or a number of times, and; R6 represents H or an N-protective group, is transformed; a) by ozonolysis in a solvent and; b) subsequent decomposition of the peroxide-containing solution by means of an oxidizing agent or reductive reprocessing, into the corresponding amino compound of formula (II), in which R1, R2, R3, R4 and R6 are defined as above, and; A, according to the reprocessing, represents a radical of formula COOH, -C(OH)R5 or -C(O)R5, whereby R5 is defined as above.



(57) Zusammenfassung: Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten betaAminosäuren -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen, bei welchem ein Allylamin der Formel (I), in der R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeutet, R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem

bedeuten können, oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können, wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können und R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist, a) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel und b) anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittel oder reduktiver Aufarbeitung in die entsprechende Aminoverbindung der Formel (II), in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert sind, und A in Abhängigkeit von der Aufarbeitung für einen Rest der Formel -COOH, C(OH)R5 oder -C(O)R5 steht, wobei R5 wie oben definiert ist, überführt wird.

WO 2005/063682 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen ausgehend von gegebenenfalls N-geschützten Homoallylaminen

Chirale oder enantiomerenangereicherte beta-Aminosäuren, -aldehyde, -ketone und gamma-Aminoalkohole finden beispielsweise als chirales Hilfsmittel, chirale Liganden, Precursor für beta-Lactame, beta-Peptide oder als Ausgangsmaterial für die Herstellung von verschiedensten natürlich vorkommenden biologisch aktiven Substanzen, als chirale Synthesebausteine, als Intermediate in der Herstellung von Pharmazeutika Verwendung.

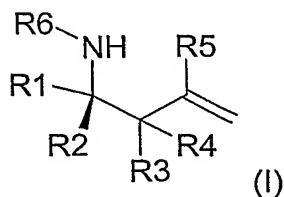
Herstellverfahren für chirale oder enantiomerenangereicherte beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkohole sind bereits eine Vielzahl aus der Literatur bekannt. Die Umsetzung von Olefinen in methanolischer Natronlauge führt zu den korrespondierenden Carbonsäureestern. Diese Methoden können auch zu Herstellung von beta-Aminosäureestern verwendet werden und sind in der Literatur beschrieben: J.A. Marshall, A.W. Garofalo, R.C. Sedrani, *Synlett*, **1992**, 643- 645. b) *Oxidative cleavage of mono-, di-, and trisubstituted olefins to methyl esters through ozonolysis in methanolic NaOH*, J.A. Marshall, A.W. Garafalo, *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 3675-3680. Der Nachteil dieser Methoden ist jedoch, das Ozon im alkalischen Milieu zum größten Teil zerstört wird und nur ein geringer Teil des Ozons für die Spaltung der Doppelbindung zur Verfügung steht. Die daraus resultierende längere Reaktionszeit macht diese Verfahren äußerst unwirtschaftlich.

Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, dass die Aminosäureester erhalten werden. Um die freien Aminosäuren zu erhalten, muss die Esterfunktionalität in einem weiteren Verfahrensschritt verseift werden.

Gemäß VVO 01/42173 werden zuerst ein Phenylglycinamid mit u.a. einem Aldehyd, wie etwa Isobutyraldehyd umgesetzt und anschließend in die korrespondierende Schiff-Base überführt. Diese Schiff-Base wird sodann durch Reaktion mit einer allylischen organometallischen Verbindung zu der entsprechenden Allylverbindung reagiert, die durch oxidative Methoden, wie etwa durch Ozonolyse, anschließender oxidativer Behandlung und abschließender Hydrogenolyse in die gewünschte beta-Aminosäure überführt wird. Die beta-Aminosäuren werden dabei nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in einer Menge von etwa 30% erhalten. Um zum entsprechenden beta-Aminoalkohol zu gelangen, erfolgt gemäß WO 01/42173 wiederum zuerst die Ozonolyse der Allylverbindung, mit anschließender reduktiver Aufarbeitung, beispielsweise mittels NaBH_4 , sowie Schutzgruppenabspaltung durch Hydrogenolyse. Dabei wird der entsprechende Aminoalkohol nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in einer Ausbeute von etwa 47% erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein alternatives Verfahren zu finden, das von einfacher zugänglichen Allylprodukten ausgeht und das zu den gewünschten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen in Ausbeuten von 58% bis zu 99% führt.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Allylamin der Formel



in der R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeutet,

R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeuten können,

oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können,

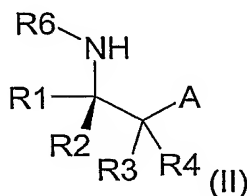
wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl, Phenyl, Halogen, Carbonsäurealkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und

R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist,

a) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel und

b) anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittel oder reduktiver Aufarbeitung

in die entsprechende Aminoverbindung der Formel



in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert sind,

und A in Abhängigkeit von der Aufarbeitung für einen Rest der Formel $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R5}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{R5}$ steht, wobei R5 wie oben definiert ist, überführt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden beta-Aminosäuren, -aldehyde oder -ketone oder gamma-Aminoalkohole ausgehend von Allylverbindungen der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeutet R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem,

R2, R3, R4 und R5 bedeuten unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem.

Die Reste R1, R2, R3 und R4 können gegebenenfalls auch untereinander Ringsysteme bilden, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können.

Somit kann beispielsweise R1 mit R2 oder mit R3 oder mit R4, oder R2 mit R3 oder R4 oder R3 mit R4 ein Ringsystem bilden. Weiters können diese Ringsysteme ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten.

Unter Alkylrest, beispielsweise unter C₁-C₂₀-Alkylresten, sind dabei lineare oder verzweigte Alkylreste, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Hexyl, u.s.w. zu verstehen.

Bevorzugt sind dabei C₂-C₆-Alkylreste.

Cycloalkylreste sind cyclische Alkylreste, beispielsweise Cycloalkylreste mit 3-12 C-Atomen, wie etwa Cyclopropyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl, u.s.w. Bevorzugt sind C₃-C₆-Cycloalkylreste.

Geeignete Arylreste sind aromatische Ringe und Ringsysteme mit beispielsweise 5 bis 20 C-Atomen, wie etwa Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Fluorenyl, u.s.w.

Bevorzugte Arylreste sind C₆-C₁₀-Arylreste.

Unter Heterocyclusresten sind cyclische Reste mit beispielsweise 4 bis 20 C-Atomen zu verstehen, die zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe O, S oder N enthalten und aromatische oder gesättigte oder ungesättigte aliphatische Ringe sein können, wie etwa Pyrrol, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Indolyl, Purinyl, Tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Thiolanyl, Piperidinyl, Dihydropyranyl, Morpholinyl, u.s.w.

Bevorzugt sind dabei C₄-C₁₀-Heterocyclen mit ein bis zwei Heteroatomen aus der Gruppe O, S oder N

Kondensierte Ringsysteme, beispielsweise mit 6 bis 20 C Atomen, bestehen aus zwei oder mehreren kondensierten Ringe, wobei die Ringe aliphatisch oder aromatisch sein können und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Grup-

pe N, S oder O enthalten können. Beispiele sind etwa Indan, Tetralin, Chinolin, Chroman, Decalin, u.s.w.

Überbrückte Ringsysteme sind beispielsweise Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan, u.s.w.

Die Reste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein. Geeignete Substituenten sind dabei Alkyl, beispielsweise C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Halogen, Carbonsäurealkylester, beispielsweise C₁-C₆-Carbonsäureester mit 1 bis 4 C-Atomen im Esterteil, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen.

Bevorzugte Substituenten sind C₁-C₂-Alkyl, Phenyl, Fluor, Chlor, C₁-C₃-Carbonsäure-C₁-C₂-alkylester, sowie durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxy- und Hydroxy-C₁-C₄-alkylgruppen.

Besonders bevorzugt bedeutet R₁ einen gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Fluor, Chlor, C₁-C₃-Carbonsäure-C₁-C₂-alkylester oder durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxy- oder Hydroxy-C₁-C₄-alkylgruppe substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder C₂-C₆-Alkylrest oder ein kondensiertes Ringsystem mit 6-10 C-Atomen.

R₂, R₃ und R₄ bedeuten R₅ bedeutet besonders bevorzugt H oder einen C₁-C₆-Alkylrest.

R₆ kann in der Formel (I) H oder eine N-Schutzgruppe bedeuten.

Als N-Schutzgruppen eignen sich alle gängigen N-Schutzgruppen, wie etwa Acetyl, Formyl, Chloroacetyl, Trichloroacetyl, Phenylacetyl, Picolinoyl, Benzoyl, Carbamate wie z.B. Methyl, Ethyl, 9-Fluoroenylmethyl, 2,2,2,-Trichloroethyl, oder sonstige Schutzgruppen für Amine, wie z.B. in Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts Protective Groups In Organic Synthesis; Third Edition, Wiley Interscience beschrieben.

Die Allylverbindungen der Formel (I) werden erfindungsgemäß in zwei Schritten, durch Ozonolyse und anschließender oxidativer oder reduktiver Aufarbeitung zu den entsprechenden Aminoverbindungen der Formel (II) umgesetzt.

In der Formel (II) sind die Reste R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert.

Der Rest A bedeutet entweder eine Carboxylgruppe, sodass die Verbindung der Formel (II) eine beta-Aminosäure darstellt, oder eine Gruppe $-C(OH)R_5$, in der R5 wie oben definiert ist, sodass die Verbindung der Formel (II) einen gamma-Aminoalkohol darstellt, oder eine Gruppe $-C(O)R_5$, in der R5 wie oben definiert ist, sodass die Verbindung der Formel (II) ein beta-Aminoaldehyd oder -keton darstellt.

Im ersten Schritt erfolgt die Ozonolyse in einem Lösungsmittel

Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise C_1 - C_6 -Carbonsäuren, Wasser/Schwefelsäuregemisch, C_1 - C_4 -Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder Gemischen davon.

Die Reaktionstemperatur wird in Abhängigkeit vom gewählten Lösungsmittel eingestellt und liegt bevorzugt bei -40 bis $+30^\circ\text{C}$.

Sind beta-Aminosäuren der Formel (II) mit A gleich $-\text{COOH}$ die gewünschten Endprodukte, so erfolgt die Ozonolyse der Verbindung der Formel (I), in der R5 H bedeutet, bevorzugt in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der C_1 - C_6 -Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch.

Dazu wird die Verbindung der Formel (I) zuerst in einer C_1 - C_6 -Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch im Verhältnis 10:1 bis 50:1 aufgenommen und die so erhaltene Reaktionslösung auf eine Temperatur von 0 bis 30°C thermostatisiert.

Als Carbonsäuren werden dabei bevorzugt Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Ozon, wobei Ozon in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten in Form eines Ozon/Sauerstoffstromes zugeführt wird.

Sind die gamma-Aminoalkohole der Formel (II) mit A gleich $C(OH)R_5$ oder beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (II) mit A gleich $C(O)R_5$ die gewünschten

Endprodukte so erfolgt die Ozonolyse der Verbindung der Formel (I) bevorzugt in einem C₁-C₆-Alkohol oder in Butylacetat oder Ethylacetat oder Gemischen davon aufgenommen und die so erhaltene Reaktionslösung auf eine Temperatur von -40 bis 0°C, bevorzugt auf -30 bis -10°C thermostatisiert.

Als Alkohol werden dabei bevorzugt Methanol oder Butanol eingesetzt.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Ozon, wobei Ozon in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten in Form eines Ozon/Sauerstoffstromes zugeführt wird.

Im zweiten Schritt erfolgt die Aufarbeitung der in Schritt eins erhaltenen Reaktionslösung.

Diese kann entweder durch Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittels oder durch reduktive Aufarbeitung erfolgen.

Ist die beta-Aminosäure das gewünschte Endprodukt, so wird nach beendeter Ozonolyse das peroxidhaltige Reaktionsgemisch bevorzugt auf 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt auf 50 bis 70°C erwärmt und mit 1 bis 10 Äquivalenten, bevorzugt 4 bis 8 Äquivalenten, eines Oxidationsmittels versetzt.

Als Oxidationsmittel kommen übliche Oxidationsmittel wie etwa H₂O₂, tert-Butylhydroperoxid oder Sauerstoff in Frage. Bevorzugt wird H₂O₂ in Form einer 30 bis 70%igen Lösung eingesetzt.

Nach beendeter Peroxidzerstörung wird das Lösungsmittel/Wassergemisch abdestilliert und die gewünschte beta-Aminosäure gegebenenfalls durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt. Im Falle eines Schwefelsäure/Wassergemisches wird nach beendeter Reaktion mit Lauge (z.B. NaOH) der pH-Wert so eingestellt, dass der isoelektrische Punkt der jeweiligen Aminosäure erreicht wird. Dabei fällt die Aminosäure aus und wird abfiltriert mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die gewünschten beta-Aminosäuren werden dabei in Ausbeuten bis zu 99% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen beta-Aminosäuren entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

Sind die gamma-Aminoalkohole die gewünschten Endprodukte, so erfolgt nach vollendeter Ozonolyse eine reduktive Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionslösung in Gegenwart eines Reduktionsmittels.

Die reduktive Aufarbeitung wird dabei bevorzugt mit einem Reduktionsmittel aus der Gruppe NaBH_4 oder einem komplexen Hydrid durchgeführt.

Als Reduktionsmittel können somit beispielsweise NaBH_4 , (R)-Alpine borane®, L-Selectride® oder andere komplexe Hydride mit oder ohne chiralen Liganden eingesetzt werden.

Dabei wird die Reaktionslösung in eine alkoholische Lösung, welche das Reduktionsmittel enthält zugegeben. Als Alkohol für die alkoholische Natriumborhydridlösung wird bevorzugt der Alkohol eingesetzt, der auch als bevorzugtes Lösungsmittel für die Ozonolyse verwendet wird.

Die Menge an Reduktionsmittel beträgt dabei 0,5 bis 4 mol pro mol Allylverbindung der Formel (I). Bevorzugt werden 0,5 bis 2 mol pro mol Allylverbindung der Formel (I) eingesetzt.

Anschließend wird die Reaktionslösung auf 10 bis 40°C, bevorzugt auf 20 bis 30°C erwärmt und mit 1-2 Äquivalenten Wasser, bezogen auf das Reduktionsmittel versetzt, um überschüssiges Reduktionsmittel zu zerstören.

Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch übliche Extraktionsmittel, wie etwa Dichlormethan, Ethylacetat, Butylacetat, MTBE ein- bis 5mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und abschließend vom Extraktionsmittel befreit. Gegebenenfalls können die beta-Aminoalkohole noch durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt werden:

Die gewünschten gamma-Aminoalkohole werden dabei in Ausbeuten von bis zu 93% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen gamma-Aminoalkohole entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

Sind die beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (IV) die gewünschten Endprodukte, so erfolgt nach vollendeter Ozonolyse ebenfalls eine reduktive Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionslösung.

Die reduktive Aufarbeitung kann dabei beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators erfolgen. Die katalytische Hydrierung kann dabei analog dem Stand der Technik, beispielsweise analog EP 147593; EP 99981 oder EP 1366008 durchgeführt werden.

Die Hydrierung erfolgt dabei in einem unter den Reaktionsbedingungen der Hydrierung inerten, organischen Verdünnungsmittel. Unter organischen Verdünnungsmitteln sind dabei neben den in der Ozonolyse verwendeten Lösungsmitteln, übliche, bei der Hydrierung verwendete Verdünnungsmittel zu verstehen, wie beispielsweise aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Toluol, Xylole, Methylenchlorid, Dichlorethan, Chlorbenzole, Carbonsäureester wie Essigsäuremethyl-, -ethyl- oder -butylester, Ether und Ketone, sofern sie nicht zur Bildung sicherheitstechnisch bedenklicher Peroxide fähig sind, sowie Alkohole wie Methanol, Ethanol, iso-Propanol.

Als Katalysatoren eignen sich die für Hydrierungen üblicherweise verwendeten Edelmetallkatalysatoren, die in Form von Pulverkontakten mit Trägermaterialien oder ohne Trägermaterial eingesetzt werden können. Bevorzugt werden Palladium- oder Platinkatalysatoren verwendet, insbesondere Platinkatalysatoren ohne Trägermaterial. Bei Pulverkontakten eignen sich als Trägermaterial beispielsweise Kohle, Aluminium, Silikagel oder Kieselgur.

Die Menge an Wasserstoff, die bei der Hydrierung verwendet werden kann, reicht von einem Moläquivalent bis zu einem mehrfachen molaren Überschuss. Die Verwendung von überschüssigem Wasserstoff bringt an sich keine Vorteile und ist nur

zweckmäßig, um eine ausreichende Versorgung des Hydriergemisches mit Wasserstoff sicherzustellen.

Die Hydrierung erfolgt beim erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhafterweise unter praktisch drucklosen Bedingungen.

Unter praktisch drucklosen Bedingungen sollen hier Drucke von 1 bis etwa 8 bar verstanden werden, wie das in der Technik üblich ist, um das Eindringen von Luft in den Hydrierreaktor zu verhindern. Die reduktive Spaltung verläuft exotherm und wird bei 15 bis 40°C, bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 40°C durchgeführt.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator nach einer der bekannten Methoden, beispielsweise durch Filtrieren, Abdekantieren oder Zentrifugieren abgetrennt und das Lösungsmittel bevorzugt durch Abdestillieren zurückgewonnen.

Die reduktive Aufarbeitung kann aber auch durch Reduktion mittels Triphenylphosphin, Tributylphosphin, Thioharnstoff, organischen Sulfiden, wie z.B. Dimethylsulfid oder Bis-ethanolsulfid, oder mittels Zink in Essigsäure erfolgen.

Die gewünschten beta-Aminoaldehyde oder -ketone werden dabei in Ausbeuten von bis zu 90% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen beta- oder gamma-Aminoalkohole entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

Sollte der erhaltene Aldehyd oder das Keton nicht ausreichend stabil sein, dann kann dieser in das Acetal oder Ketal oder in ein Bisulfitaddukt überführt werden. Das Schützen des Aldehydes oder Ketons kann auch in Lösung, welche nach der Ozonolyse und Hydrierung erhalten wird durchgeführt werden. Die Einführung der Schutzgruppe kann nach dem Stand der Literatur erfolgen wie z.B. beschrieben in: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley Interscience, 1999

Beispiel 1-6:**Arbeitsvorschrift für die Herstellung von chiralen Aminoalkoholen**

0,04 mol ungeschütztes oder geschütztes Allylamin wurden in 200 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde in ein Doppelmantelgefäß chargiert und auf -20°C abgekühlt. Nachdem ein konstanter Ozon/Sauerstoffstrom von 20 g/Nm^3 eingestellt wurde, wurde mit der Ozonolyse begonnen. Nach beendeter Ozonolyse wurde die Reaktionslösung in eine eisgekühlte methanolische Natriumborhydridlösung (0,09 mol, 100 ml) innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und sodann mit 10 ml Wasser versetzt, um überschüssiges Natriumborhydrid zu zersetzen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und danach das Lösungsmittel abdestilliert.

Gegebenenfalls wurde das erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt.

Beispiel 1:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-phenyl-1-buten

Produkt: (*R*)-3-Amino-3-phenyl-1-propanol wurde in 93 % Ausbeute und einen 99 % Enantiomerenüberschuss erhalten

Weisse Kristalle ; mp $73 - 74^{\circ}\text{C}$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.86 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.76 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.10 (t, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 7.21 – 7.35 (m, 5H, Ar-H)

Beispiel 2:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-(4-pyridyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-3-Amino-3-(4-pyridyl)-1-propanol

Ausbeute (nach Säulenchromatographie): 69 %

Enantiomerenüberschuss 40 %

Gelbes Öl; $[\alpha]_D = 33.24$ ($c = 1.02$ g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.95 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.18 (m, 2H, -CH₂CH₂OAc), 4.00 – 4.20 (m, 2H, -CH₂CH₂OAc), 5.13 (m, 1H, -CH(NHAc)-), 7.26 – 8.50 (m, 4H, Pyr-*H*), 8.61 (br s, 1H, -NHAc) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 20.8 (Ac-CH₃), 22.9 (Ac-CH₃), 34.5 (-CH₂CH₂OAc), 48.5 (-CH(NHAc)-), 60.9 (-CH₂CH₂OAc), 123.9 (Pyr-C), 134.5 (Pyr-C), 138.0 (Pyr-C), 148.4 (Pyr-C), 148.5 (Pyr-C), 170.2 (Ac-CO), 170.9 (Ac-CO) ppm.

Beispiel 3

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-Amino-4-(4-fluorophenyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)-1-propanol

Ausbeute: 83 %

Enantiomerenüberschuss 87 %:

Weißer Kristalle; mp 141 - 142 °C; $[\alpha]_D = 22.61$ ($c = 1.99$ g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.84 (m, 2H, -CH₂CH₂OH), 3.17 (br s, 3H, -OH, -NH₂), 3.70 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 4.10 (t, 1H, -CH(NH₂)-), 6.91 – 7.29 (m, 4H, Ar-*H*) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 40.2 (-CH₂CH₂OH), 54.8 (-CHNH₂), 60.7 (-CH₂CH₂OH), 112.8 – 113.2 (Ar-C Pos. 4), 113.8 – 114.2 (Ar-C Pos. 6), 121.7 (Ar-C Pos. 3), 129.8 (Ar-C Pos. 2), 148.6 (Ar-C Pos. 1), 161.4 – 164.7 (Ar-C Pos. 5) ppm.

Beispiel 4:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

Produkt: (R,±)-N-Acetyl-4-Amino-4-phenyl-2-butanol

Ausbeute: 84 %

Weiser Feststoff: mp 87 - 88 °C; $[\alpha]_D = 100.54$ (c = 1.85 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.16 (d, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.78 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.95 (s, 3H, Ac- CH_3), 3.76 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.01 (br s, 1H, -OH), 4.95 – 5.18 (ddd, 1H, $-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 7.07 (m, 1H, -NHAc), 7.20 – 7.32 (m, 5H, Ar-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) \square 23.0 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 23.1 (Ac- CH_3), 45.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 51.0 ($-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 63.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 126.6 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 141.5 (Ar-C), 171.0 (Ac-CO) ppm.

Beispiel 5:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

Produkt: (R,R)-N-Acetyl-4-Amino-4-phenyl-2-butanol

Reduktion der Peroxidlösung wurde mit (R)-Alpine borane® , und mit L-Selectride® durchgeführt in Analogie zur Reduktion mit Natriumborhydrid.

Ausbeute nach Umkristallisation (aus Acetonitril) 76 %.

L-Selectride®: Diastereomerenverhältnis 1 : 3.

(R)-Alpine borane®: Diastereomerenverhältnis 1:2.

Farbloses Öl; $[\alpha]_D = 53.88$ (c = 2.06 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.07 (m, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.43 – 1.71 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.89 (s, 3H, Ac- CH_3), 3.51 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.32 and 4.49 (2 s, 1H, -OH), 4.94 (m, $-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 7.20 – 7.37 (m, 5H, Ar-H), 8.21 – 8.30 (2 d, 1H, -NHAc) ppm.

Beispiel 6:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-Amino-5-methyl-1-hexen

Produkt: (R)-N-Acetyl-3-Amino-4-methyl-1-pentanol

Ausbeute: 93 %

Enantiomerenüberschuss: 89 %:

Weisse Kristalle; mp 67 °C; $[\alpha]_D = 11.29$ ($c = 1.86$ g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.94 (dd, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.71 – 1.87 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3.57 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.83 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 3.96 (br s, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.04 (d, 1H, $\text{CH-NHAc}-$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 18.9 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.7 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.4 (Ac-CH_3), 32.3 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 51.9 ($-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 59.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 172.0 (Ac-CO) ppm.

Arbeitsvorschrift für die Herstellung von Aminoaldehyden/ketonen

0,04 mol ungeschütztes oder geschütztes Allylamin wurden in 200 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde in ein Doppelmantelgefäß chargiert und auf -20°C abgekühlt. Nachdem ein konstanter Ozon/Sauerstoffstrom von 20 g/Nm^3 eingestellt wurde, wurde mit der Ozonolyse begonnen. Nach beendeter Ozonolyse wurde die Reaktionslösung mit Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator z.B. Pd/C (5%) bei Normaldruck und 25°C hydrierert.

Danach wurde der Hydrierkatalysator durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert.

Gegebenenfalls wurde das erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt.

Beispiel 7:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

Produkt: (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-butan-2-one

Ausbeute: 76 %

Enantiomerenüberschuss: 97 %:

Weißer Kristalle ; mp 77 - 78 °C; $[\alpha]_D = 50.94$ (c = 2.12 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.95 (d, 3H, -CO-CH₃), 2.07 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.77 – 3.07 (ddd, 2H, -CH₂COCH₃), 5.37 (dd, 1H, -CH(NHAc)-), 7.04 (d, 1H, -NHAc), 7.20 – 7.32 (m, 5H, Ar-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 23.2 (Ac-CH₃), 30.5 (-CH₂COCH₃), 48.6 (-CH₂COCH₃), 49.6 (-CH(NHAc)-), 126.4 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 141.1 (Ar-C), 169.6 (Ac-CO), 207.3 (-COCH₃) ppm.

Beispiel 8-11:**Arbeitsvorschrift für die Herstellung von chiralen beta-Aminosäuren**

0.02 mol Acetyl-geschütztes Allylamin wurde in 200 ml Essigsäure (technische Qualität) aufgenommen. Die Reaktionslösung wurde auf 18°C thermostatisiert. Es wurde mit einem Ozon/Sauerstoffstrom mit einer Ozonkonzentration von 20 g / Nm³/h ozonisiert. Nachdem die Ozonolyse beendet war, wurde das Reaktionsgemisch auf 60°C erhitzt und mit 6 Äquivalenten Wasserstoffperoxid (50%, technische Qualität) versetzt. Nach 2-3 Stunden war die Reaktion beendet. Das Essigsäure/Wassergemisch wurde abdestilliert. Das Produkt wurde, falls notwendig, durch Umkristallisation aus Acetonitril oder Säulengromatographisch gereinigt.

Beispiel 8:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-N-Acetyl-amino-4-phenyl-1-buten

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl- β -phenyl- β -alanine

Ausbeute: 97 %

Enantiomerenüberschuss: 99 %,

Weißer Kristalle; mp 198 °C; $[\alpha]_D = 84.30$ ($c = 1.5$ g / ml, Ethanol);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 1.83 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.68 (m, 2H,), 5.21 (m, 1H,), 7.21 – 7.33 (m, 5H,), 8.38 (d, 1H,), 12.26 (br s, 1H,) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) 23.0 (Ac-CH₃), 41.3 (-CH₂-COOH), 49.8 (-CH(NHAc)-), 126.8 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 143.0 (Ar-C), 168.6 (-COOH), 172.1 (Ac-CO) ppm.

Beispiel 9:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-N-Acetyl-amino-4-(4-pyridyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl-3-(4-pyridyl)-3-aminopropionic acid

Ausbeute: 96 %

Enantiomerenüberschuss: 40 %

Hellgelber Kristalle; mp 82 - 83 °C; $[\alpha]_D = 8.24$ ($c = 2.55$ g / ml, Wasser);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 1.89 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.36 (t, 2H, -CH₂COOH), 5.00 – 5.15 (m, 1H, -CH(NHAc)-), 7.30 – 8.55 (m, 4H, Pyr-H), 8.93 (m, 1H, -NHAc) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) 24.3 (Ac-CH₃), 26.9 (-CH₂COOH), 50.3 (-CH(NHAc)-), 124.6 (Pyr-C), 135.5 (Pyr-C), 148.8 (Pyr-C), 149.8 (Pyr-C), 169.6 (Ac-CO), 176.4 (-COOH) ppm.

Beispiel 10:

Ausgangsverbindung: (*R*)-4-N-Acetyl-amino-4-(4-fluorophenyl)-1-buten

Produkt: (*R*)-*N*-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)-3-aminopropionic acid

Ausbeute: 99 %

Enantiomerenüberschuss: 89 %:

Weißer Kristalle; mp 33 °C; $[\alpha]_D = 69.60$ ($c = 2.27$ g / ml, Methanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.85 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.67 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 5.22 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 7.01 – 7.39 (m, 5H, Ar- H), 8.40 (d, 1H, $-\text{CH}(\text{NHAc})-$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 23.4 (Ac- CH_3), 41.6 ($-\text{CH}_2\text{COOH}$), 50.0 ($-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 114.0 (Ar-C), 114.4 (Ar-C), 123.4 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 146.5 (Ar-C), 161.4-164.6 (Ar-C), 169.3 (Ac-CO), 172.4 ($-\text{COOH}$) ppm.

Beispiel 11:

Ausgangsverbindung: (R)-N-Acetyl-4-Amino-5-methyl-1-hexen

Produkt: (R)-N-Acetyl-3-amino-4-methyl-pentanoic acid

Ausbeute nach Säulenchromatographie: 58 %

Enantiomerenüberschuss 98 %

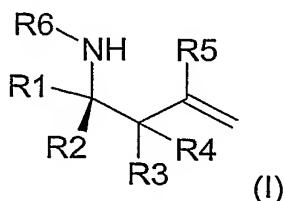
Gelbe Kristalle; mp 84 - 85 °C; $[\alpha]_D = -29.03$ ($c = 2.17$ g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.93 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 (m, 3H, Ac- CH_3), 2.56 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 4.05 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 6.74 (br s, 1H, $-\text{NHAc}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 18.9 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.2 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 (Ac- CH_3), 40.2 ($-\text{CH}_2\text{COOH}$), 51.9 ($-\text{CH}(\text{NHAc})-$), 171.3 (Ac-CO), 175.7 (CH_2COOH) ppm.

Patentansprüche:

1. Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Allylamin der Formel



in der R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeutet,

R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeuten können,

oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können,

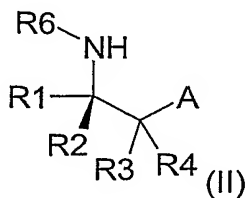
wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl, Phenyl, Halogen, Carbonsäurealkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und

R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist,

a) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel und

b) anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittel oder reduktiver Aufarbeitung

in die entsprechende Aminoverbindung der Formel



in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert sind,
und A in Abhängigkeit von der Aufarbeitung für einen Rest der Formel $-\text{COOH}$,
 $-\text{C}(\text{OH})\text{R5}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{R5}$ steht, wobei R5 wie oben definiert ist, überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I) R1 einen $\text{C}_1\text{--C}_{20}$ -Alkylrest, einen $\text{C}_3\text{--C}_{12}$ -Cycloalkylrest, einen $\text{C}_5\text{--C}_{20}$ -Arylrest, einen $\text{C}_4\text{--C}_{20}$ -Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem mit 6 bis 20 C-Atomen bedeutet,

R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen $\text{C}_1\text{--C}_{20}$ -Alkylrest, einen $\text{C}_3\text{--C}_{12}$ -Cycloalkylrest, einen $\text{C}_5\text{--C}_{20}$ -Arylrest, einen $\text{C}_4\text{--C}_{20}$ -Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem mit 6 bis 20 C-Atomen bedeuten können,

oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ -Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können, wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, Phenyl, Halogen, $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Carbonsäure- $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt a) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Carbonsäure, Wasser/Schwefelsäuregemisch, $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder Gemischen davon, durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur in Schritt a) in Abhängigkeit vom gewählten Lösungsmittel bei -40°C bis $+30^\circ\text{C}$ liegt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ozonolyse für das Allyl der Formel (I), in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie in Anspruch 1 definiert sind,

und R5 gleich H ist, in einer C₁-C₆-Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch im Verhältnis 10:1 bis 50:1 als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 30°C durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel für die Ozonolyse Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass, falls gamma-Aminoalkohole der Formel (II) mit A gleich C(OH)R₅ oder beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (II) mit A gleich C(O)R₅ die gewünschten Endprodukte sind, die Ozonolyse in einem C₁-C₆-Alkohol oder in Butylacetat oder Ethylacetat oder in Gemischen davon als Lösungsmittel bei einer Temperatur von -40°C bis 0°C erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, als Lösungsmittel für die Ozonolyse Methanol oder Butanol eingesetzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung erhalten aus Schritt a) mittels eines Oxidationsmittels ein Oxidationsmittel aus der Gruppe H₂O₂, tert. Butylhydroperoxid oder Sauerstoff in einer Menge von 1 bis 10 Äquivalenten eingesetzt wird, und die Lösung auf 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels erwärmt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass falls beta-Aminosäuren der Formel (II) mit A gleich -COOH das gewünschte Endprodukt sind, die Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung erhalten aus Schritt a) mittels eines Oxidationsmittels erfolgt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass falls beta-Aminosäuren der Formel (II) mit A gleich $-\text{COOH}$ das gewünschte Endprodukt sind, die Ozonolyse gemäß Anspruch 5 und die Aufarbeitung der Ozonolyselösung gemäß Anspruch 9 erfolgt.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass nach beendeter Peroxidzerstörung das Lösungsmittel/Wassergemisch abdestilliert wird und die beta-Aminosäure gegebenenfalls durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dafür den Fall, dass Aminoalkohole der Formel (II) mit A gleich $\text{C}(\text{OH})\text{R}_5$ die gewünschten Endverbindungen sind, zur reduktiven Aufarbeitung gemäß Schritt b) ein Reduktionsmittel aus der Gruppe NaBH_4 oder der komplexen Hydride eingesetzt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Reduktionsmittel NaBH_4 , (R)-Alpine borane®, L-Selectride® oder andere komplexe Hydride mit oder ohne chiralen Liganden eingesetzt werden.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass 0,5 bis 4 mol an Reduktionsmittel pro mol Allylverbindung der Formel (I) eingesetzt werden.
16. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass nach beendeter reduktiver Aufarbeitung die Reaktionslösung auf 10 bis 40°C erwärmt wird und 1 bis 2 Äquivalente an Wasser bezogen auf das Reduktionsmittel zugesetzt werden um überschüssiges Reduktionsmittel zu zerstören.
17. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolierung des gamma-Aminoalkohols durch Extraktion erfolgt, wobei der beta-Aminoalkohol ge-

gegebenenfalls noch durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass falls beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (II) mit A gleich C(O)R₅ die gewünschten Endprodukte sind die reduktive Aufarbeitung gemäß Schritt b) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators oder durch Reduktion mit Triphenylphosphin, Tributylphosphin, Thioharnstoff, organischen Sulfiden oder durch Zink in Essigsäure erfolgt.
19. Verwendung der beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen hergestellt gemäß den Ansprüchen 1-18 als Zwischenprodukte für pharmazeutische Produkte.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/013354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/62 C07C227/32 C07C213/08 C07C229/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/097005 A1 (BOESTEN WILHELMUS HUBERTUS JOSEPH ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22) cited in the application page 1, paragraph 1 - paragraph 28; example XV	1-18
X	DE 22 00 788 A1 (KLOSA, JOSEF, DIPL.-CHEM.DR.RER.NAT) 12 July 1973 (1973-07-12) claims 1-3	19
Y	J.A.MARSHALL ET AL: "The Direct Conversion of Olefins into Esters Through Ozonolysis" SYNLETT, 1992, pages 643-645, XP001206163 cited in the application the whole document	1-19
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2005

Date of mailing of the international search report

20/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/013354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J.A.MARSHALL ET AL: "Oxidative Cleavage of Mono-, Di-, and Trisubstituted Olefins to Methyl Esters through Ozonolysis in Methanolic NaOH" J.ORG.CHEM., vol. 58, 1993, pages 3675-3680, XP009046888 cited in the application the whole document	1-19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 05, 31 May 1996 (1996-05-31) & JP 08 012629 A (KANEKAFUCHI CHEM IND CO LTD), 16 January 1996 (1996-01-16) abstract	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013354

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003097005	A1	22-05-2003	NL 1013789 C2	12-06-2001
			NL 1014365 C1	14-08-2001
			AU 2716001 A	18-06-2001
			CA 2393655 A1	14-06-2001
			CN 1433397 A	30-07-2003
			CZ 20021976 A3	11-09-2002
			EP 1235786 A2	04-09-2002
			HU 0204424 A2	28-04-2003
			JP 2003516370 T	13-05-2003
			WO 0142173 A2	14-06-2001
DE 2200788	A1	12-07-1973	NONE	
JP 08012629	A	16-01-1996	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013354

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C209/62 C07C227/32 C07C213/08 C07C229/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2003/097005 A1 (BOESTEN WILHELMUS HUBERTUS JOSEPH ET AL) 22. Mai 2003 (2003-05-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 1 - Absatz 28; Beispiel XV -----	1-18
X	DE 22 00 788 A1 (KLOSA, JOSEF, DIPL.-CHEM.DR.RER.NAT) 12. Juli 1973 (1973-07-12) Ansprüche 1-3 -----	19
Y	J.A.MARSHALL ET AL: "The Direct Conversion of Olefins into Esters Through Ozonolysis" SYNLETT, 1992, Seiten 643-645, XP001206163 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----- -/-	1-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013354

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	J.A.MARSHALL ET AL: "Oxidative Cleavage of Mono-, Di-, and Trisubstituted Olefins to Methyl Esters through Ozonolysis in Methanolic NaOH" J.ORG.CHEM., Bd. 58, 1993, Seiten 3675-3680, XP009046888 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 1996, Nr. 05, 31. Mai 1996 (1996-05-31) & JP 08 012629 A (KANEKAFUCHI CHEM IND CO LTD), 16. Januar 1996 (1996-01-16) Zusammenfassung	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP2004/013354

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2003097005	A1	22-05-2003	NL	1013789 C2	12-06-2001
			NL	1014365 C1	14-08-2001
			AU	2716001 A	18-06-2001
			CA	2393655 A1	14-06-2001
			CN	1433397 A	30-07-2003
			CZ	20021976 A3	11-09-2002
			EP	1235786 A2	04-09-2002
			HU	0204424 A2	28-04-2003
			JP	2003516370 T	13-05-2003
			WO	0142173 A2	14-06-2001
DE 2200788	A1	12-07-1973	KEINE		
JP 08012629	A	16-01-1996	KEINE		